

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 456 733

4/8
(L2)

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

N° 80 10941

(21)

(54) Nouveaux acides 2-[mercapto-1-oxo-(alkyl inférieur)]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-3-carboxyliques, utiles notamment comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

(51) Classification internationale (Int. CL³). C 07 D 215/36; A 61 K 31/47.

(22) Date de dépôt..... 14 mai 1980.

(33) (22) (31) Priorité revendiquée : EUA, 16 mai 1979, n° 39,317.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 12-12-1980.

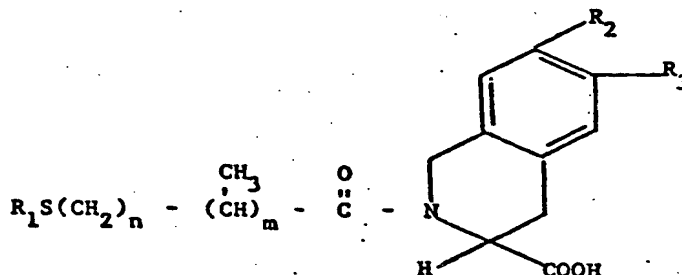
(71) Déposant : Société dite : MORTON-NORWICH PRODUCTS, INC., résidant aux EUA.

(72) Invention de : David E. Portlock.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75003 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux acides
2-[mercapto-1-oxo(alkyl inférieur)]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-
3-carboxyliques de formule générale



dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ou
10 benzoyle, R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe
méthoxy, n est égal à 1 ou 2 et m est égal à 0 ou 1.

Ces composés sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme
responsable de la conversion de l'angiotensine I (décapeptide) en
angiotensine II (octapeptide). Cette dernière est l'agent presseur
15 puissant intervenant comme agent causal dans certaines formes
d'hypertension.

On a récemment reconnu qu'une substance capable
d'interrompre le trajet par lequel est produite l'angiotensine II,
à savoir la conversion mentionnée ci-dessus, constitue un moyen
20 intéressant et efficace pour combattre l'hypertension associée à
cet agent presseur.

On a découvert que les composés de l'invention possèdent
une activité remarquable d'inhibition de l'enzyme de conversion de
l'angiotensine I. Ainsi donc, dans les techniques in vitro destinées
25 à démontrer cette activité, ces composés sont très efficaces. Par
exemple, ils inhibent l'enzyme de conversion pure isolée du tissu
de poumon de lapin à une teneur d'environ $3,1$ à $13 \cdot 10^{-8}$ moles/litre.
Ils sont donc des inhibiteurs remarquables de l'enzyme de conversion
de l'angiotensine I.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à des manifestations in vitro de leur aptitude à inhiber l'enzyme. Par administration orale, on peut observer un effet hypotenseur dépendant de la dose chez les rats hypertendus par coarctation aortique aiguë. Une forme de dosage orale telle que, par exemple, une suspension dans une solution à 0,5% de Méthocel, pour obtenir une DE₃₀ (dose orale calculée pour une réduction de 30 mm Hg de la pression artérielle moyenne) est d'environ 16-200 mg/kg.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

Acide (S)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

On met en suspension 35 g (0,197 mole) d'acide (S)(-)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans 197,5 ml de NaOH 1N dans un ballon tricol à fond rond de 1 litre muni de deux ampoules à brome, d'un agitateur mécanique et refroidi dans un bain d'eau glacée. A cette suspension refroidie, on ajoute simultanément en agitant rapidement 33,86 g (0,197 mole) de chlorure de 3-bromopropionyle et 98,76 ml de NaOH 2N au moyen des deux ampoules à brome. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 3 h 30 min. Après cette durée, on ajoute goutte à goutte, en agitant rapidement, une solution de 34,82 g (0,197 mole) de thiobenzoate de potassium dans 175 ml d'eau et on agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant une nuit.

On refroidit le mélange de réaction dans un bain d'eau glacée et on acidifie à un pH d'environ 2 par HCl 6N. Il précipite dans la solution aqueuse un résidu épais. On extrait ce résidu de la couche aqueuse par trois fois 250 ml de chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on lave par trois fois 150 ml de HCl à 10%, par trois fois 150 ml d'eau et on sèche sur MgSO₄, on filtre pour éliminer l'agent desséchant et on évapore sous pression réduite jusqu'à une huile épaisse que l'on place sous un vide poussé pendant environ 30 min pour éliminer l'excès éventuel de solvant. On chauffe l'huile épaisse au bain de vapeur sous une couche d'hexane et il se

forme un solide. On sépare le solide par filtration et on le triture pendant 1 h dans l'éther. On filtre le solide, puis on le lave à l'éther et on le sèche jusqu'à un poids final de 37,73 g (rendement 51%); F. 137-141°C.

5 Analyse élémentaire : C(%) H(%) N(%)
 Calculé pour $C_{20}H_{19}NO_4S$: 65,02 ; 5,18 ; 3,79
 Trouvé : 64,61 ; 5,21 ; 3,71

EXEMPLE 2

10 Acide (S)(+)-2-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

On délaye 7,3 g d'acide (S)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans 21,4 ml d'ammoniaque concentrée et 200 ml d'eau. On agite la suspension résultante à 0°C pendant 1 h sous atmosphère d'azote et ensuite à la température ambiante pendant 4 h. Après cette durée, on lave la solution résultante trois fois par l'acétate d'éthyle (150 ml). On refroidit ensuite la solution aqueuse à 0°C et on acidifie à pH 2 par HCl 6N en présence d'une seconde couche d'acétate d'éthyle. On sépare les couches et on extrait la couche aqueuse trois fois par l'acétate d'éthyle (100 ml). On réunit ces dernières liqueurs de lavage à l'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide jusqu'à une huile visqueuse qui se solidifie par trituration à l'éther pour donner 4,2 g. La recristallisation dans l'acétate d'éthyle et l'hexane donne un produit qui fond à 151-155°C; Rf=0,59 (gel de silice; toluène - acide acétique 75:25); $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

EXEMPLE 3

30 Acide (S)(+)-2-bromoacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

On dissout 20 g d'acide (S)(-)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans une solution de 113 ml de NaOH 1N et 150 ml d'eau. On refroidit la solution résultante dans un bain d'eau glacée et on ajoute simultanément, en agitant rapidement, 22,78 g de bromure de bromoacétyle et 56,5 ml de NaOH 2N. Après

- agitation à température ambiante pendant 3 h, on refroidit le mélange de réaction au moyen d'un bain d'eau glacée et on acidifie à pH 2 par HCl 6N. Après agitation pendant 15 min, on filtre le solide et on le lave à l'éther. On dissout ce produit
- 5 dans l'acétate d'éthyle et on le lave par HCl à 10%, par la saumure et par l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on filtre la solution dans l'acétate d'éthyle et on évapore à siccité sous vide. On recristallise le résidu dans un mélange acétate d'éthyle-hexane pour obtenir 6,2 g de produit; F. 145-147°C; Rf=0,52 (gel de silice; 10 toluène - acide acétique 75:25); $[\alpha]_D^{20} = +13,7^\circ$ (c = 1, DMF).

EXEMPLE 4

Acide (S)-2-benzoylthioacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

- On dissout 19,78 g d'acide (S)(+)-2-bromoacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans 100 ml de diméthylformamide. On ajoute goutte à goutte, en 15 min, une solution de 11,7 g de thiobenzoate de potassium dans 100 ml de diméthylformamide et on agite la solution résultante à la température ambiante pendant 3 h. Après cette durée, on concentre le mélange sous vide et on soumet
- 20 le résidu deux fois à la distillation azéotropique avec du xylène (150 ml) pour donner un produit huileux visqueux pesant 21 g; Rf=0,70 (gel de silice; CHCl₃ - MeOH 9:1). Le produit est encore caractérisé sous forme de son sel de dicyclohexylamine. On dissout 24 g d'acide (S)-2-benzoylthioacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique
- 25 dans 100 ml d'acétonitrile et on ajoute goutte à goutte 12,33 g de dicyclohexylamine en agitant. Après agitation pendant 30 min, on refroidit le mélange à 5°C pendant une nuit. On filtre le produit et on le recristallise dans l'acétonitrile; rendement 19,5 g; F. 142-144°C; Rf=0,43 (gel de silice; CHCl₃ - MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +9,1^\circ$
- 30 (c = 1, toluène).

EXEMPLE 5

Acide (S)(+)-2-mercaptoacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

- On dissout 21 g d'acide (S)-2-benzoylthioacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans une solution de 50 ml
- 35

- d'ammoniaque concentrée et 40 ml d'eau. On agite la solution résultante sous azote en refroidissant dans un bain d'eau glacée pendant 1 h et ensuite à la température ambiante pendant 1 h. Après cette durée, on sépare le benzamide par filtration et on lave le
- 5 filtrat trois fois par 75 ml d'acétate d'éthyle. On amène ensuite la phase aqueuse à pH 2 par HCl 6N et on extrait trois fois par 100 ml d'acétate d'éthyle. On réunit ces derniers extraits à l'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide pour produire un solide que l'on triture dans l'éther et
- 10 on sèche pour donner 12,2 g de produit. La recristallisation dans l'acétonitrile donne un produit cristallisé; F. 145-148°C; Rf=0,50 (gel de silice; toluène-acide acétique 75:25); $[\alpha]_D^{20} = +29,9^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

EXEMPLE 6

- 15 (S)-1,2,3,4-Tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de tert-butyle
On dissout 96 g d'acide (S)(-)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans un mélange de 1200 ml d'eau et 330 ml de NaOH 2N. On refroidit cette solution au moyen d'un bain d'eau glacée et on ajoute goutte à goutte 94,2 ml de chloroformate de
- 20 benzyle et 330 ml de NaOH 2N en agitant rapidement. Lorsque l'addition est terminée, on agite le mélange pendant 2 h à 0°C et 2 h à la température ambiante. On extrait la solution résultante quatre fois par 250 ml d'éther et on acidifie la couche aqueuse à pH 2 par HCl 6N en présence d'une seconde couche d'acétate d'éthyle. On sépare
- 25 les couches et on extrait la couche aqueuse trois fois par 300 ml d'acétate d'éthyle. On combine les extraits, on lave trois fois par 100 ml de saumure, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide jusqu'à une huile qui se solidifie au repos à 5°C pendant une nuit; rendement 162 g. On recristallise le produit dans l'acétate
- 30 d'éthyle et l'hexane; F. 140-142°C; Rf=0,42 (gel de silice; toluène-acide acétique 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +23,8^\circ$ (c = 1,0, EtOH).
On agite un mélange de 124,5 g de l'acide (S)(+)-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzoxycarbonyl-3-isoquinoléinecarboxylique, 1700 ml de chlorure de méthylène et 6 ml d'acide sulfurique concentré
- 35 et on sature par l'isobutylène gazeux pendant une période de 7 h.

On continue ensuite à agiter le mélange pendant une nuit à la température ambiante. Après cette durée, on ajoute rapidement goutte à goutte une solution de 60 g de carbonate de sodium et 500 ml d'eau. Lorsque l'addition est terminée, on sépare les couches
5 et on lave la couche chlorométhylénique trois fois par 500 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide pour donner le produit sous forme d'une huile visqueuse; rendement 42 g; Rf=0,52 (gel de silice; toluène - acide acétique 9:1).

On agite un mélange de 122 g du (S)-1,2,3,4-tétrahydro-
10 2-benzoxycarbonyl-3-isoquinoléinecarboxylate de tert-butyle résultant, 5,0 g de charbon palladié à 10% et 800 ml d'éthanol en atmosphère d'hydrogène à la température ambiante pendant 24 h. Après cette durée, on filtre le catalyseur et on évapore sous vide jusqu'à une huile visqueuse. On dissout cette huile dans 500 ml d'éthanol et
15 on ajoute à cette solution une solution de 26,2 g d'acide phosphoreux dans 1000 ml d'éther et 700 ml d'eau. On sépare les couches et on traite la couche aqueuse par 22,4 g d'hydroxyde de sodium. On extrait ensuite trois fois par 250 ml d'éther. On sèche les extraits étherés réunis sur sulfate de magnésium et on concentre sous vide. On distille
20 sous vide le résidu résultant pour donner le produit, le (S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de tert-butyle; rendement 30 g; E. 158-159°C (3,0 mm Hg); Rf=0,65 (gel de silice; CHCl₃-MeOH-acide acétique 8,5:1,0:0,5).

EXEMPLE 7

25 (3S)(+)-2-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de tert-butyle

A une solution agitée de 22,7 g de dicyclohexylcarbodiimide et 25,7 g de (S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de tert-butyle dans 180 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 17,8 g
30 d'acide 3-acétylthio-2-méthylpropionique à 0°C en 5 min. On agite le mélange résultant à 0°C pendant 1 h et à la température ambiante pendant 16 h. Après cette durée, on filtre le précipité et on le lave trois fois par 100 ml de chlorure de méthylène. On réunit le filtrat et les liqueurs de lavage et on lave 2 fois par
35 d'acide citrique à 10%, 1 fois par 100 ml de saumure, 2 fois par

100 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5% et encore 1 fois par 100 ml de saumure. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous vide, on obtient une huile visqueuse; rendement 42 g; Rf=0,59 (gel de silice; EtOH-CHCl₃ 5:95); $[\alpha]_D^{20} = + 0,96^\circ$ (c = 1, MeOH).

5

EXEMPLE 8Acide (3S)(-)-2-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

On ajoute une solution de 180 ml d'anisole et 375 ml d'acide trifluoroacétique à 32 g de (3S)(+)-2-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de tert-butyle. On agite périodiquement la solution résultante qu'on laisse reposer à la température ambiante pendant 1 h en la protégeant de l'humidité au moyen d'un tube desséchant. Après cette durée, on évapore la solution réactionnelle sous vide jusqu'à une huile que l'on dissout dans 400 ml d'acétate d'éthyle et 250 ml de solution à 5% de bicarbonate de sodium. On agite bien le mélange et on sépare les couches. On acidifie la couche aqueuse à pH 2 par HCl 6N en présence d'une seconde couche d'acétate d'éthyle en refroidissant par un bain d'eau et de glace. On sépare cette couche d'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous vide pour donner une huile visqueuse; rendement 27,4 g; Rf=deux taches se chevauchant à 0,35 et 0,45 (gel de silice; éthanol-CHCl₃ 1:9); $[\alpha]_D^{20} = - 13,0^\circ$ (c = 1, MeOH).

Ce produit est encore caractérisé sous forme de son sel de dicyclohexylamine. On dissout 23,4 g de l'huile visqueuse obtenue ci-dessus dans 150 ml d'éther et on ajoute goutte à goutte, à 0°C en agitant, une solution de 13,75 ml de dicyclohexylamine dans 50 ml d'éther. Après agitation pendant 1 h à 0°C, on refroidit le mélange de réaction à 5°C pendant 28 jours. On filtre le produit; rendement 14 g; F. 166-169°C (décomposition); Rf=0,71 (gel de silice; n-butanol-méthanol-eau 2:1:1); $[\alpha]_D^{20} = - 30,4^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

EXEMPLE 9Acide 2-(benzoylthioacétyl)-1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxyiso-quinoléine-3-carboxylique

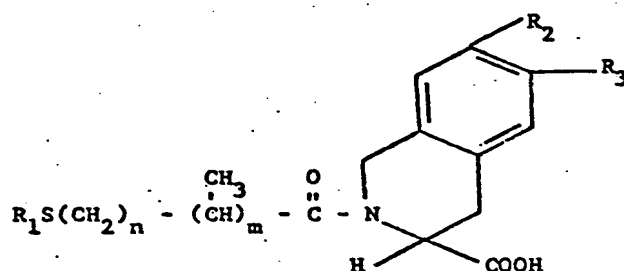
- On dissout 21,0 g de chlorhydrate d'acide 1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxyisoquinoléine-3-carboxylique dans 154 ml de NaOH 1N et on traite ensuite en agitant mécaniquement par 8,83 g de chlorure de chloroacétyle et 38,4 ml de NaOH 2N. On agite le mélange de réaction pendant 3 h à la température ambiante et ensuite on ajoute 13,5 g de thiobenzoate de potassium dans 168 ml d'eau et on agite le mélange résultant pendant 18 h à la température ambiante. On acidifie cette solution à pH 2 par 17 ml d'acide chlorhydrique 6N, on agite pendant 10 min et on filtre. Après lavage du produit par l'eau et séchage à la température ambiante, on obtient un solide jaune. Ce produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle; rendement 15,3 g; F. 170-172°C; Rf=0,58 (gel de silice; chloroforme-acide acétique-méthanol 57:1:3).

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art pourra y apporter des modifications sans sortir du cadre de l'invention.

RE V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux acides 2-[mercapto-1-oxo(alkyl inférieur)]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxyliques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale

5



- 10 dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ou benzoyle, R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, n est égal à 1 ou 2 et m est égal à 0 ou 1.
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en acide (S)(+)-2-(3-benzoylthio-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique.
- 15 3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en acide (S)(+)-2-(3-mercapto-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique.
4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en acide (S)(+)-2-mercaptoacétyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique.
- 20 5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en acide (3S)(-)-2-(3-acétylthio-2-méthyl-1-oxopropyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique.
- 25 6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en acide 2-benzoylthioacétyl-1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxyisoquinoléine-3-carboxylique.

7. Nouveaux médicaments, utiles notamment comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, dans le traitement de l'hypertension lié à cette enzyme, caractérisés en ce qu'ils consistent en composés selon la revendication 1 et leurs sels non toxiques acceptables pour l'usage pharmaceutique.
8. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un médicament selon la revendication 7.
9. Formes d'administration des compositions selon la revendication 8.



RECEIVED
MAR 12 1982
GROUP 120